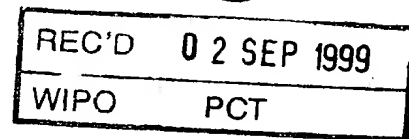


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

09/719221

DE 99/1652

PRIORITY  
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

## Bescheinigung

Die Jenapharm GmbH & Co KG in Jena/Deutschland hat eine Patentanmeldung  
unter der Bezeichnung

"Pharmazeutische Kombinationen zum Ausgleich eines  
Testosteron-Defizits beim Mann mit gleichzeitigem Schutz der  
Prostata"

am 9. Juni 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-  
lichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol  
A 61 K 31/565 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 4. August 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 198 25 591.8

Waasmaier

-----  
**PHARMAZEUTISCHE KOMBINATIONEN ZUM AUSGLEICH EINES  
TESTOSTERON-DEFIZITS BEIM MANN MIT GLEICHZEITIGEM  
SCHUTZ DER PROSTATA**  
-----

### Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Kombinationen zum Ausgleich eines absoluten und relativen Testosteron-Defizits beim Mann mit gleichzeitiger Prophylaxe für die Entstehung einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) bzw. eines Prostata-Karzinoms.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen enthalten ein natürliches oder synthetisches Androgen in Kombination mit einem Gestagen, einem Antigestagen, einem Antiestrogen, einem GnRH-Analoga, einem Testosteron-5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer, einem  $\alpha$ -Andrenorezeptorblocker oder einem Phosphodiesterase-Hemmer.

Im Vergleich zu den erfindungsgemäßen Kombinationen kann jeder Wirkstoff alleine das gewünschte Ziel nicht.

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Kombinationen zum Ausgleich eines absoluten und relativen Testosteron-Defizits beim Mann mit  
 5 gleichzeitiger Prophylaxe für die Entstehung einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) bzw. des Prostata-Karzinoms, enthaltend ein natürliches oder synthetisches Androgen in Kombination mit einem Gestagen, einem Antigestagen, einem Antiestrogen, einem GnRH-Analoga, einem Testosteron-5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer, einem  $\alpha$ -Andrenorezeptor-  
 10 blocker oder einem Phosphodiesterase-Hemmer.

Verschiedene endokrine Funktionen verändern sich im Verlauf des Alterungsprozesses.

Der normale Alterungsprozeß beim Mann geht einher mit einer Abnahme der Hodenfunktion, insbesondere mit einer Abnahme der Serum-Testosteron-Spiegel.

Die Serum-Testosteron-Sekretion ist für die sekundären Geschlechtsmerkmale, Libido und Potenz verantwortlich und hat auch einen Einfluß auf die Stimmungslage und intellektuelle Fähigkeiten, auf die Erythropoese, den Knochenstoffwechsel, den Proteinanabolismus und die Muskelmasse, die Fettverteilung sowie bestimmte ZNS-Funktionen.

Bei Absinken des Serum-Testosteron-Spiegels können klinisch eine Abnahme der Libido und der Potenz sowie Müdigkeit, Verminderung der Muskelmasse, Osteoporose, Hitzewallungen, Schweißausbrüche und  
 25 leichte Anämie auftreten.

Allerdings werden Androgenen für die Entstehung und Manifestation sowohl der benignen Prostatahyperplasie (BPH) als auch des Prostatakarzinoms eine wesentliche Rolle zugeschrieben.

Im höheren Lebensalter treten Erkrankungen der Prostata gehäuft auf. Bei 50 % der Männer über 50 Jahre kommt es zu einem gutartigen Wachstum der Prostata (BPH).

Hypogonadale Männer oder Kastraten entwickeln nie eine BPH.

Geller, J.: Androgen inhibition and BPH. In: Bhasin et al. (Hrsg.): Pharmacology, biology, and clinical applications of androgens  
 35 John Wiley, New York (1996).

Allerdings bestehen bei Männern mit und ohne BPH keine Unterschiede der Androgenkonzentrationen im Serum [Lee, C., Prostate 6 Supple, 52-56 (1996); Levine, A.C. Trends Endocrinol. Metab. 6, 128-132 (1995); Serio, M. and Fiorelli, G. Mol.Cell.Endocrinol.78,, C77-C81 (1991), Cunningham, G.R.: Overview of androgens on the normal and abnormal prostate. In: Bhasin et al. (Hrsg.): Pharmacology, biology, and clinical applications of androgens. John Wiley, New York (1996)], so daß offensichtlich der zelluläre Metabolismus von Testosteron zu 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron (DHT) und Estradiol in der Prostata zusammen mit lokalen Wachstumsfaktoren für die Entstehung sowohl der benignen Prostatahyperplasie (BPH) als auch des Prostatakarzinoms von entscheidender Bedeutung ist.

Nachweislich treten sowohl bei Männern über 50 als auch bei jüngeren Männern mit verschiedenen chronischen Krankheiten und Dauerstreß alle aufgezeigten klinischen Symptome schon gehäuft bei Serum-Testosteron-Spiegeln an der unteren Normgrenze von 12,0 bis 15 nmol/l auf.

Aus der Literatur bzw. Patentliteratur ist bekannt, androgen-abhängige systemische Erkrankungen, wie beispielsweise die BHP und das Prostatakarzinom mit Antiandrogenen alleine - W94/26767 A1- oder in Kombination mit Testolacton als Aromatase-Hemmer - DE 3121152 A1 -, mit Testosteron-5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer alleine - EP 54761 A1; WO 95/13077 A1 - oder in Kombination mit Antiöstrogenen und/oder Aromatase-Hemmern WO 91/00731 A1 zu behandeln.

Eine Testosteron-Replacement-Therapie ohne Gefahr für die Prostata ist nicht aufgezeigt.

In der Fachliteratur wird aufgezeigt daß eine Androgensubstitution auch im Alter das physische und psychische Wohlbefinden verbessert [Bagatell et al. J. Clin. Endocrin. Metab. 79: 561 - 567 (1994); Tenover, J.S. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 23: 878 - 892 (1994)].

Jedoch wird die Androgensubstitution bei älteren Männern mit erniedrigten Serum-Testosteron-Spiegeln der unterschiedlichsten Ursachen ge-

genwärtig noch kontrovers diskutiert und immer das erhöhte Risiko von Erkrankungen der Prostata durch Überstimulierung in den Vordergrund gestellt.

- 5 Von einer Androgen - Replacement-Therapie des älteren oder frühzeitig gealterten Mannes in Analogie zur postmenopausalen Hormonsubstitution der Frau wird daher gewarnt [Rolf, C. und E. Nieschlag: Seneszenz In E. Nieschlag und H.M. Behre (Hrsg.): Andrologie - Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. Springer 1996; Jackson, J.A. et al. Arch. Intern. Med. 149: 2365 - 2366 (1989); Jockenhövel, F. Androgensubstitution des älteren Mannes. In: Allolio und Schulte (Hrsg): Praktische Endokrinologie. Urban & Schwarzenberg, München S. 416 -419 (1996)].

- 10 Auch Holmäng, S. et al. Prostate 23, 99-106 (1996) konnten z.B. nach 8-monatiger Therapie von 23 Männern im Alter von 40 - 65 Jahren mit Testosteronundecanoat (160 mg / Tag) eine Größenzunahme der Prostata um 12 % feststellen.

- 15 In Studien zur männlichen Kontrazeption mit Testosteronenanthat wurde an jungen Männern unter exogener Testosteronapplikation mittels transrektaler Ultraschalluntersuchungen eine Vergrößerung der Prostata gefunden [Wu, C. W. et al. Fertility and Sterility 65, 626 - 636 (1996); Wallace, E.M. et al. Int. J. Androl. 16: 35 - 40 (1993)].

- 25 Die Patentschrift DE 196 10 645 A1 beschreibt die Verwendung von Dehydroeplandrosteron in Kombination mit Aromatasehemmern zur Behandlung eines relativen und absoluten Androgenmangels beim Mann (Hypoandrogenismus). Aromatasehemmer im Sinne dieser Patentschrift sind alle diejenigen Verbindungen, die die Bildung von Estrogenen aus deren metabolischen Vorstufen ( hier DHEA) durch Hemmung des Enzyms Aromatase (Hemmung der Biosynthese) verhindern.

- 30 Eine Androgentherapie mit gleichzeitigem Schutz der Prostata ist jedoch nicht aufgezeigt.

- Die Patentschrift WO 97/ 29735 beansprucht Androgene, Antiandrogene, Estrogene oder Antiestrogene enthaltende transdermale Systeme, 35 einzeln oder in Kombination, zur Androgentherapie bei Defizit des

Testosteron-Spiegel beim hypogonadalen Mann, zur Hormonsubstitutionstherapie bei postmenopausalen Frauen und zur hormonellen Kontrazeption beim Mann und bei der Frau.

5 Auch hier ist eine Androgentherapie mit gleichzeitigem Schutz der Prostata nicht ableitbar.

A  
10 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, geeignete Kombinationspräparate zum Ausgleich eines absoluten und relativen Testosteron-Defizits beim Mann mit gleichzeitigem Schutz der Prostata zu definieren und dabei die oben genannten Nachteile und Wirkungen zu vermeiden.

15 Die Aufgabe wird durch die erfindungsgemäße Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1 zum Ausgleich eines absoluten und relativen Testosteron-Defizits mit gleichzeitiger Therapie der benignen Prostatahyperplasie (BPH) gelöst.

20 Die erfindungsgemäße Verwendung der Kombinationspräparate ist vorzugsweise dadurch gekennzeichnet, daß das natürliche Androgen eine der Substanzen Testosteron, Testosteronundecanoat, Dehydroepiandrosteron, Dehydroepiandrosteron-Sulfat, Testosteronpropionat, Testosteronenanthat, Testosteronbuciclat, Testosteroncyptionat oder Androstendion

25 und das synthetische Androgen eine der Substanzen 17-Methyltestosteron, Fluoxymesteron, Danazol, Mesterolone, Nandrolondecanoat, Nandrolonphenylpropionat, Oxandrolon, Oxymetholon, Stanazolol ist.

30 Es erweist sich als vorteilhaft, daß die Dosierung des Androgens, beispielsweise von Testosteronundecanoat 250 bis 1500 mg i.m. alle 4 bis 14 Wochen beträgt.

Besonders vorteilhaft ist dabei die Gabe von 1000 mg alle 9 bis 10 Wochen an Testosteronundecanoat.

35 Die erfindungsgemäße Verwendung der Kombinationspräparate ist vorzugsweise dadurch gekennzeichnet, daß die Gestagenkomponente eine der Substanzen Dienogest, Levonorgestrel, Gestoden, Desogestrel, Norgestimat, Norethisteron, Norethisteronacetat, Levonorgestrel oder.

Progesteron, Chlormadinonacetat, Cyproteronacetat, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Dydrogesteron, Trimegeston oder Nomegestrol ist.

- 5 Vorteilhaft ist dabei, daß die Dosierung des Gestagens 20 µg bis 20 mg beträgt.

Die Antigestagen-Komponente ist vorzugsweise

- 10 4-[17β-Hydroxy-17α-(methoxymethyl)-3oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim (J 912);  
 4-[17β-Methoxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxo-estra-4,9-dien-11β-yl]-benzaldehyd-1(E)-{O-[(ethylthio)carbonyl]}-oxim (J 1042);  
 4-[9α,10α-Epoxy-17β-hydroxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxo-estr-4-en-11β-yl]-benzaldehyd-1(E)-oxim (J 1116);  
 15 4-[17β-Methoxy-17α-(methoxymethyl)-3oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim (J 867);  
 4-[17β-Hydroxy-17α-(methoxymethyl)-3oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-{O-[(N-ethyl)-carbonyl]}-oxim (J 956);  
 20 11β-[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17β-hydroxy-17α-propinyl-estra-4,9-dien-3-on (RU 38 486 - Mifepriston);  
 11β-[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17α-hydroxy-17β-(3-hydroxypropyl-13α-methyl-gona-4,9-dien-3-on (ZK 98299 - Onapriston);  
 11β-(4-Acetylphenyl)-17β-hydroxy-17α-propinyl-estra-4,9-dien-3-on (ZK 112993);  
 25 11β-[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17β-hydroxy-17α-(3-hydroxy-1-(Z)-propenyl)-estra-4,9-dien-3-on (ZK 98 734 - Lilopriston);  
 11β-[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17β-hydroxy-17α-(3-hydroxy-1-(Z)-propenyl)-estra-4-en-3-on (ZK 137 316);  
 30 11β-[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-6β-methyl-4',5'dihydrospiro-[estra-4,9-dien-17, 2'(3'H)-furan]-3-on (ORG 31 710);  
 11β-[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-7β-methyl-4',5'dihydrospiro-[estra-4,9-dien-17, 2'(3'H)-furan]-3-on (ORG 31 806);



11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-(3'E)-ethyliden-4',5'-dihydrospiro-[estra-4,9-dien-17, 2'(3'H)-furan]-3-on (ORG 33 628).

5 Die Antiestrogen-Komponente ist vorzugsweise Tamoxifene, Raloxifen, Panomifen, Toremifen, Iproxifene oder Idoxifen.

Die GnRH-Analoga-Komponente ist vorzugsweise Buserelin, Goserelin, Nafarelin, Triptorelin oder Deslorelin, Leuprolid bzw. Leuprolidacetat.

10 Die Testosteron-5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer-Komponente ist vorzugsweise Finasteride, Epristeride, Permixon, Turosteride.

Die  $\alpha$ -Andrenorezeptorblocker-Komponente ist vorzugsweise Tolazolin, Phentolamin, Phenoxybenzamin, Alfuzosin, Prazosin.

15

Die Phosphodiesterase-Hemmer-Komponente ist vorzugsweise Amrinon, Milrinon, Tadalafil, Papaverin, Vesnarinon oder Sildenafil.

20 Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch Verwendung der Kombinationen in unterschiedlichen Zubereitungs- bzw. Applikationsformen gelöst.

25 Die pharmazeutischen Zubereitungsformen können die Kombinationen als einheitliche Form darstellen oder auch zwei getrennte Formulierungen beinhalten. Dabei können es sich um Peroralla, z.B. Tabletten, Kapseln und Dragees, um perkutane Zubereitungsformen, z.B. Transdermale Therapeutische Systeme (TTS) oder Gele, Sprays oder Salben, um intranasale Zubereitungsformen wie Nasenspray oder Nasentropfen, rektale Zubereitungsformen wie Suppositorien und um Parenteralla, z.B.: Implantate, Presslinge und Ampullen handeln.

30

Die Zubereitungsformen werden in an sich bekannter Weise unter Verwendung üblicher Hilfs- und Trägerstoffe hergestellt, wie beispielsweise im „Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, Hack Pub. co., N. Y., USA“ beschrieben sind.

35

- Es wurde eine pharmazeutische Kombinationen zum Ausgleich eines absoluten und relativen Testosteron-Defizits beim Mann mit gleichzeitiger Prophylaxe der benignen Prostatahyperplasie (BPH) gefunden. Im Vergleich zur erfindungsgemäßen Kombination kann jeder Wirkstoff
- 5 alleine das gewünschte Ziel nicht in diesem Maße und nur unter signifikanten Nebenwirkungen erreichen.

- Mit den erfindungsgemäßen Kombinationen wird die durch die Gabe der Androgene hervorgerufene DHT-Stimulierung bzw. Überstimulierung in
- 10 der Prostata durch die aufgezeigten Komponenten, wie Gestagene, Antigestagene, Antiestrogene, GnRH-Analoga, Testosteron-5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer,  $\alpha$ -Andreno-Rezeptorblocker oder Phosphodiesterase-Hemmer ausgeglichen.

- 15 Es wurde am Beispiel der Hemmung der Androgen-abhängigen Zellproliferation in LNCaP Prostatazellen der biologische Wirkmechanismus der Kombination 17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-estra-4,9,11-trien-3-on (R 1881) + das 17 $\alpha$ -Cyano- methyl-17 $\beta$ -hydroxy-estra-4,9-dien-3-on (DIENOGEST = DNG) geprüft.

- 20 Hierzu wurde die menschliche Prostatakarzinomzelle LNCaP unter Routinebedingungen in Dulbecco's modifiziertem Eagle medium (DMEM) unter Zusatz von 10% FCS (Fetal calf serum) kultiviert.

- Die Zellen wurden dann 2 bis 6 Passagen mit DMEM und 10 % DCC-FCS (steroid depleted FCS) gezüchtet, bevor sie im Wachstumsassay
- 25 mit 5 % DCC-FCS eingesetzt wurden.

Für den Versuch wurden die Zellen in 24-well Platten ausgesät (10 000 Zellen/well und ml).

- Nach 24 Stunden wurden die in Ethanol gelösten Steroide in frischem Versuchsmedium (Endkonzentration an Ethanol 0,1 %) dazugegeben
- 30 und die Zellen wurden 7 Tage bei 37° (5 % CO<sub>2</sub>) inkubiert. Die Zellzahl wurde nach dieser Zeit in einem Zellzähl- und Analysensystem (CASY, Schärfe System GmbH) bestimmt.

09.06.98

8

Aus der Abbildung 1 ist ersichtlich, daß das sehr starke androgen- $17\beta$ -Hydroxy- $17\alpha$ -methyl-estra-4,9,11-trien-3-on (R1881) ein Zellwachstum induziert. In Abhängigkeit von der Dosis der zweiten Komponente - hier das Gestagen DNG - wird jedoch die Androgen-abhängige Zellproliferation der Prostata-Karzinom-Zelllinie gehemmt. Die Dienogest-Wirkung ist vornehmlich peripher an den Geschlechtsorgane (Oettel, M. et al.: Der Einfluß einer Ethinylestradiol-Dienogest-Kombination auf die Serum-Androgen-Konzentrationen, Zentralblatt Gynäkol 119, 597-606, 1997).

10

15

20

25

30

35

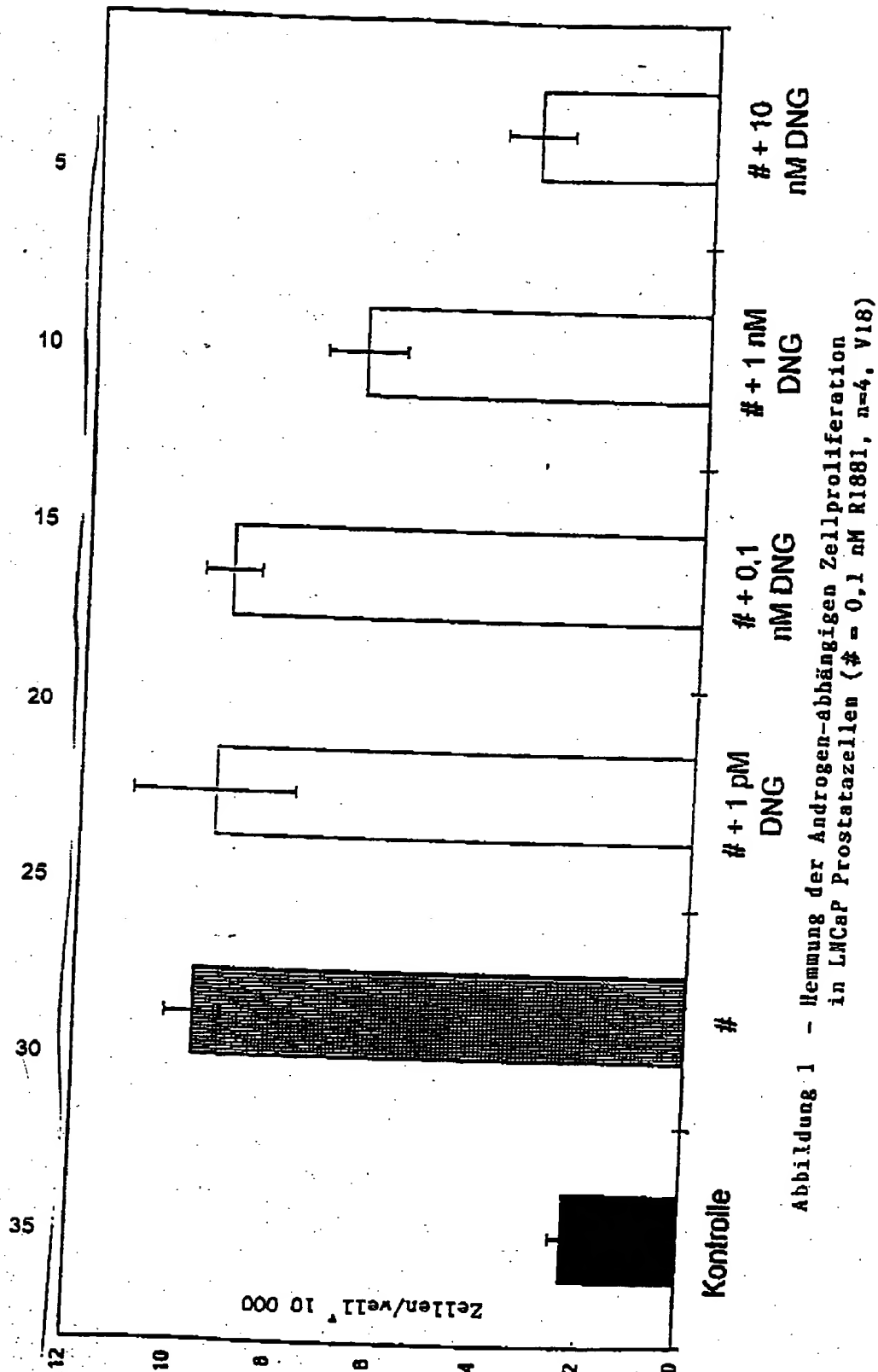


Abbildung 1 - Hemmung der Androgen-abhängigen Zellproliferation in LNCaP Prostatazellen (# = 0,1 nM R1881, n=4, V18)

10

Ferner wurde die Hemmung eines durch Androgene induzierten Prostatawachstums, welches mit einer erfindungsgemäßen Kombination behandelt wurde, im Tier experiment untersucht.

- 5 Hierzu wurden 5 männliche NMRI Mäuse von Møllegaard Breeding Centre Deutschland GmbH, Schönwalde im Gewicht von 28-30 g kastriert.

Zwei Wochen nach der Kastration wurde den Kontrolltieren Testosteronpropionat (TP) allein - 0,1 mg/Tier verabreicht.

- 10 Ebenfalls zwei Wochen nach Kastration wurden die Versuchstiere eine Woche täglich mit Testosteronpropionat (TP) 0,1 mg/Tier/Tag s.c. und gleichzeitig mit folgenden Gestagenen und folgenden Dosierungen oral behandelt:

Cyproteronacetat (CPA) in den Dosierungen von 0,1; 0,3; 1; 3 mg/Tier /Tag

- 15 Dienogest (DNG) in den Dosierungen von 0,3; 1; 3; 10 mg/Tier/Tag,  
Chlormadinonacetat (CMA) in den Dosierungen 0,3; 1; 3; 10 mg/Tier/Tag.

- 20 Am Versuchsende wurden die Prostatagewichte der Mäuse ermittelt und die Versuchsgruppen verglichen.

In Tabelle 1 sind die ermittelten Prostatagewichte der behandelten Mäuse während des Versuchsverlaufes aufgezeigt.

25

Pr statagewichte von kastrierten Mäusen in mg (Mittelwert  $\pm$  S.D.) nach kombinierter Testosteron/Gestagen - B handlung (n = 5 Tiere / Gruppe)

Gestagen-Dosierung J. Gruppierungen		0,1 (mg/Tier/ Tag)	0,3 (mg/Tier/ Tag)	1,0 (mg/Tier/ Tag)	3,0 (mg/Tier/ Tag)	10,0 (mg/Tier/ Tag)
intakte Kontrolle	3,0 $\pm$ 0,8					
kastrierte Kontrolle	1,7 $\pm$ 0,7					
TP Kontrolle	4,4 $\pm$ 0,7					
TP + CPA		2,7 $\pm$ 1,2*	3,3 $\pm$ 1,3	2,2 $\pm$ 1,1*	2,3 $\pm$ 0,8*	2,7 $\pm$ 0,7*
TP + DNG			2,7 $\pm$ 0,7*	3,4 $\pm$ 0,5*	3,1 $\pm$ 0,7*	2,4 $\pm$ 0,9*
TP + CMA			3,0 $\pm$ 1,0*	3,3 $\pm$ 0,8	3,0 $\pm$ 1,1*	2,5 $\pm$ 0,4*

\* signifikant  $p \geq 0.05$  (Substanzgruppe vs. TP)

- 5 Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, daß die gewählte reine Testosterondosis - 0,1 mg/Tier/Tag eine deutliche Zunahme des Prostatagewichtes gegenüber den kastrierten und den intakten Kontrolltieren verursacht. Die Kombination Androgen/ Gestagen vermindert die Androgen-bedingte Zunahme des Prostatagewichtes - abhängig von der Dosierung des Gestagens - bis in den Bereich der Prostatagewichte von Intakten Vergleichstieren.
- 10

Damit ist nachweislich der Ausgleich des relativen Testosteron-Defizits und der gleichzeitige Schutz der Prostata gewährleistet.

12

Mit den erfindungsgemäßen Kombinationen- werden Arzneimittel zur Verfügung gestellt, welche ein relatives Testosteron-Defizit beim Mann ausgleichen und gleichzeitig die Prostata schützen.

5

10

## Patentanspruch

1. Verwendung von Kombinationspräparaten, enthaltend
- 5       - ein natürliches oder synthetisches Androgen  
      - und eine Komponente aus der Gruppe der Gestagene, der Antigestagene, der Antiestrogene, der GnRH-Analoga, der Testosteron-5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer, der  $\alpha$ -Andrenorezeptorblocker oder der Phosphodiesterase-Hemmer
- 10       zum Ausgleich eines absoluten oder relativen Testosteron-Defizits mit gleichzeitiger Prophylaxe für die Entstehung einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) bzw. eines Prostata-Karzinoms.
- 15   2. Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
- die natürliche Androgenkomponente Testosteron, Testosteron Testosteronundecanoat, Dehydroepiandrosteron, Dehydroepiandrosteron-Sulfat, Testosteronpropionat,
- 20       Testosteronenanthat, Testosteronbuciclat, Testosteronocypionat oder Androstendion ist.
3. Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
- 25       die synthetische Androgenkomponente 17-Methyltestosteron, Fluoxymesteron, Danazol, Mesterolone, Nandrolondecanoat, Nandrolonphenylpropionat, Oxandrolon, Oxymetholon, Stanazolol ist.
- 30   4. Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
- die Gestagenkomponente Dienogest, Levonorgestrel, Gestoden, Desogestrel, Norgestimat, Norethisteron, Norethisteronacetat, Levonorgestrel oder Progesteron,
- 35       Chlormadinonacetat, Cyproteronacetat, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Dydrogesteron, Trimegeston oder Nomegestrol ist.



**Patentanspruch**

1. Verwendung von Kombinationspräparaten, enthaltend
- 5       - ein natürliches oder synthetisches Androgen  
      - und eine Komponente aus der Gruppe der Gestagene, der Antigestagene, der Antiestrogene, der GnRH-Analoga, der Testosteron-5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer, der  $\alpha$ -Andrenorezeptorblocker oder der Phosphodiesterase-Hemmer
- 10       zum Ausgleich eines absoluten oder relativen Testosteron-Defizits mit gleichzeitiger Prophylaxe für die Entstehung einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) bzw. eines Prostata-Karzinoms.
- 
- 15   2. Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
- die natürliche Androgenkomponente Testosteron, Testosteron Testosteronundecanoat, Dehydroeplandrosteron, Dehydroeplandrosteron-Sulfat, Testosteronpropionat,
- 20       Testosteronenanthat, Testosteronbuciclat, Testosteroncyptionat oder Androstendion ist.
3. Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
- 25       die synthetische Androgenkomponente 17-Methyltestosteron, Fluoxymesteron, Danazol, Mesterolone, Nandrolondecanoat, Nandrolonphenylpropionat, Oxandrolon, Oxymetholon, Stanozolol ist.
- 30   4. Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
- die Gestagenkomponente Dienogest, Levonorgestrel, Gestoden, Desogestrel, Norgestimat, Norethisteron, Norethisteronacetat, Levonorgestrel oder Progesteron,
- 35       Chlormadinonacetat, Cyproteronacetat, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Dydrogesteron, Trimegeston oder Nomegestrol ist.

6. Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
die Antiestrogen-Komponente Tamoxifene, Raloxifen, Panomifen,  
Toremifen, Iproxifene oder Idoxifen ist.
7. Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
die GnRH-Analoga-Komponente Buserelin, Goserelin, Nafarelin,  
Triptorelin oder Deslorelin, Leuprolid bzw. Leuprolidacetat ist.
8. Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
die Antiestrogen-Komponente Tamoxifene, Raloxifen, Panomifen,  
Toremifen, Iproxifene oder Idoxifen ist.
9. Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
die Testosteron-5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer-Komponente  
Finasteride, Epristeride, Permixon, Turosteride ist.
10. Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
die  $\alpha$ -Andrenorezeptorblocker-Komponente Tolazolin,  
Phentolamin, Phenoxybenzamin, Alfuzosin, Prazosin ist.
11. Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
die Phosphodiesterase-Hemmer-Komponente Amrinon, Milrinon,  
Trepidil, Papaverin, Vesnarinon oder Sildenafil.

12. Verwendung eines Kombinationspräparates nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß
- 5 es in Form von Tabletten, Kapseln, Dragees, Transdermalen-Therapie-Systemen, Ampullen, Suppositorien, Gelen, Salben, Nasentropfen, Implantaten, Presslingen oder bioabbaubaren Mikrosphären verwendet wird.
- 10
- 15
-

